Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Prof. Dr. W. Dick

Untersuchungen über die Zirkulationsverhältnisse in der unteren Extremität bei Unfallverletzungen und Möglichkeiten einer medikamentösen Zirkulationsförderung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KOSUM SUKTHAWORN
aus Bangkok

1962

7195

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Prof. Dr. W. Dick

Untersuchungen über die Zirkulationsverhältnisse in der unteren Extremität bei Unfallverletzungen und Möglichkeiten einer medikamentösen Zirkulationsförderung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KOSUM SUKTHAWORN
aus Bangkok

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. K. Brecht

1. Referent: Doz. Dr. P. Matis

2. Referent: Prof. Dr. W. Dick

Fotodruck PRÄZIS - Tübingen

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Problemstellung.....1

II. Eigene Untersuchungen

1. Zirkulationsverhältnisse in der unteren Extremität bei Bettruhe Unfallverletzter.....12

2. Zur medikamentösen Zirkulationsförderung in der unteren Extremität.....18

3. Gerinnungsanalytische Untersuchungen.....21

III. Besprechung der Ergebnisse 23

IV. Zusammenfassung.....32

Literatur 34

I. Einleitung und Problemstellung

Nach den Untersuchungen VIRCHOWs (1) kennt man die Faktoren, die für die Entstehung eines intravasal und intravital gebildeten Gerinnsels von Bedeutung sind: Es sind dies Zirkulationsverlangsamung, Gefäßwandschädigung und Gerinnungstendenz. In welchem Ausmaß jeder dieser Faktoren im Einzelfall an einer Thrombenbildung beteiligt ist, ist ebensowenig mit Sicherheit auszusagen wie die Frage zu beantworten ist, auf welche Weise es zu optimalen Konstellationen für die Bildung eines Gerinnsels kommt: Unsere Kenntnisse über die formale Thrombogenese gewähren zunächst noch keinen Einblick in Zusammenhänge, die hier von Bedeutung sind, d.h. in die kausale Thrombogenese (2). Maßnahmen zur Thrombose- und Emboliebekämpfung haben daher zunächst von den Gliedern der sog. VIRCHOWschen Trias auszugehen. Wegen der diagnostischen Schwierigkeiten, die ein rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen nicht selten in Frage stellen, wird die Thromboembolieb~~e~~kämpfung von vorsorglichen Maßnahmen auf der erwähnten Basis getragen sein müssen (3).

Der Verbesserung der Zirkulationsverhältnisse hat man seit Anfang dieses Jahrhunderts*) zunächst von geburtshilflich-gynäkologischer Seite besondere Bedeutung bei-

---

*) Herrn Prof.Dick verdanke ich den Hinweis auf eine bildliche Darstellung des Frühaufstehens in der Lindauer Handschrift.

gemessen (4,5).

Die Hemmung der Blutgerinnung hat sich in den letzten Jahren trotz aller Gefahren als bewährtes Verfahren erwiesen (6).

Gefäßprotektive Maßnahmen schließlich können die Anfälligkeit des Endothels für entzündliche Schädigung herabsetzen (7).

Die Erkenntnis, daß die drei Komponenten der VIRCHOWschen Trias in Wechselbeziehungen miteinander stehen und von vegetativen Regulationsmechanismen gesteuert werden (Abb. 1), entspricht nicht nur einem Fortschritt unserer Betrachtungsweise, sondern ist auch für die Thrombose- und Emboliebekämpfung von wesentlicher Bedeutung.

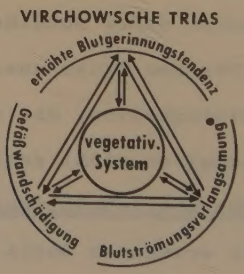


Abb. 1: Die Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Gliedern der VIRCHOWschen Trias, zentrale Steuerung durch das Vegetativum (nach 3)).

So wird eine Zirkulationsförderung zunächst über eine verbesserte Ernährung der Gefäßwand die Anfälligkeit für Endothelläsionen verringern. Eine verbesserte Blutströmung stört die Ansammlung einer lokal gesteigerten Gerinnungsaktivität (sog. intravasales Gerinnungsdepot, (8)), indem sie gewissermaßen als Verdünnungsfaktor (9), aber auch per se einer gesteigerten Gerinnungstendenz entgegenwirkt (10).

Die Frage, welches Prinzip, da am wirksamsten, den Vorzug verdiene, ist im Hinblick auf die geschilderten Wechselbeziehungen zwischen Zirkulationsverhältnissen, Endothelveränderungen und Gerinnungstendenz überhaupt nur mit Einschränkung sinnvoll. Die Beantwortung dieser Frage muß demnach lauten: Alle Möglichkeiten, die Glieder der VIRCHOWschen Trias in einem die Thromboembolie-Entstehung hemmenden Sinne zu beeinflussen, müssen - soweit dies möglich ist - kombiniert*) werden.

Den Zirkulationsverhältnissen aber kommt in der kausalen und formalen Thrombogenese auf alle Fälle eine zentrale Stellung zu.

An der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Tübingen wurde seit 1948 eine gezielte, von 1956 an mit einer Unterbrechung bis 1960, eine streng alternierende Thromboembolieprophylaxe mit Anticoagulantien durchgeführt.

---

*) DICK (11) sowie NAEGELI u.MATIS (12) sprechen von einer "Pyramide", u.a.mit einer planmässigen Zirkulationsförderung als Basis und der Gerinnungshemmung, wo immer möglich, als Spitze.

Es hat sich gezeigt, daß in Übereinstimmung mit den theoretischen Erwägungen und den daran geknüpften Erwartungen die vorsorgliche Gerinnungshemmung die Thromboemboliefrequenz ganz eindeutig senkt (13). Die neuesten Zahlen sind in Tabelle 1 zusammengestellt:

Komplikationen in der Antikoagulantien- und Kontrollgruppe. Restwahrscheinlichkeit für die Differenz der jeweils angeführten Komplikationen

	Antikoagulantiengruppe nach Elimination von Pat. mit Kontraindikationen für Antikoagulantien 5867 Patienten							**Kontrollgruppe nach Elimination von Pat. mit Kontraindikationen für Antikoagulantien 5872 Patienten**							**Differenz II—IV**
	I						**II**	**III**						**IV**	**V**
	tödl. Lungenembolien	Lungeninfarkte	Thrombosen	Blutungen leichte	Blutungen schwere	Blutungen tödliche	Summe	tödl. Lungenembolien	Lungeninfarkte	Thrombosen	Blutungen leichte	Blutungen schwere	Blutungen tödliche	Summe	Restwahrscheinlichkeit %
1	4	8	9	29	12	2	64	24	34	65	6	4	3	136	0,01
2	4	8	9				21	24	34	65				123	0,01
3				29	12	2	43				6	4	3	13	0,02
4	4					2	6	24					3	27	0,03

In den einschlägigen Arbeiten der Klinik war indessen seit jeher darauf hingewiesen worden, daß die Zirkulationsförderung unter dem Eindruck der Möglichkeiten, die sich aus der vorsorglichen Gerinnungshemmung ergeben, nicht vernachlässigt werden dürfe (14). Die Notwendigkeit zirkulationsfördernder Maßnahmen wird allein schon durch die bekannte postoperativ auftretende Zirkulationsverlangsamung unterstrichen.

Die ersten exakten Untersuchungen mit dem Ziele des

Nachweises einer Zirkulationsverlangsamung*) infolge langer Bettruhe und nach Operationen scheinen von FRIMAN-DAHL vorgenommen worden zu sein (15).

Er verfolgte die Entleerungszeit von in die Venen der unteren Extremität injizierten Kontrastmitteln (Per Abrodil) und schloß so auf die Strömungsverhältnisse in der V.saph. und V.fem. Er stellte auf diese Weise fest, daß es postoperativ, mit Ausnahme bestimmter "nicht emboliegefährdeter Operationen" zur Verlangsamung des venösen Rückstromes, d.h. einer Verzögerung der Kontrastmittelentleerungszeit kommt. Das gleiche gilt für längere Bettlägerigkeit auch ohne operativen Eingriff. Bei den Nichtoperierten erlangte die Strömungsverlangsamung aber nicht das Ausmaß wie nach den Operationen. Aktive Kontraktionen der Muskulatur führten zu einer allerdings nur kurz anhaltenden Verkürzung der Entleerungszeit. Eine bleibende Verkürzung der Entleerungszeit wurde nur durch dauernde Muskelbewegung, d.h. nach dem Aufstehen, bzw. bei grundsätzlichem Verzicht auf Bettruhe, erzielt. Bereits hier findet sich der

---

*) Früher hatten bereits FRANK und ALWRENS (16) im Tierversuch den Abfluß von Wismutöl aus der unteren Extremität beobachtet. NISSEN u.WUSTMANN (17) ermittelten bei Stillstand des Zwerchfells nur eine halb so große Strömungsgeschwindigkeit in den Venen wie sonst. Die Untersuchungen von NAEGELI u.JANKER (18, 19) sowie GRÖDEL u. Mitarb. (20) über den Abtransport von Emboli aus der unteren Extremität gehören hierher. Schließlich müssen auch die intraoperativen Beobachtungen HAVLICEKS (21) über die Blutströmung erwähnt werden. E.KOCH (22) konnte eine ganz erhebliche Strömungsverlangsamung bei absoluter Kreislaufinsuffizienz feststellen. Bezüglich der Methodik der Kreislaufzeitbestimmung und einiger grundsätzlicher Bemerkungen hierzu s.S. 12

Hinweis auf das Fehlen korrespondierender Veränderungen im Bereich der oberen Extremitäten.

Später wiesen auch SMITH u.Mitarb. (22, 23) postoperativ eine erhebliche Verlangsamung der Blutströmung in den unteren Extremitäten und eine geringfügige in den oberen Extremitäten nach. Durch aktive Übung kam es zu einer Beschleunigung des venösen Rückstromes. Analoge Verhältnisse ergaben weitere Untersuchungen von H.P. WRIGHT (24) NAEGELI u. MATIS (25)und H.A. THIES (26).

Die Angaben dieser Autoren (22 - 26) sind anhand der Originalveröffentlichungen umgerechnet und in Abb. 2) angenähert dargestellt.

Wenn somit eine Bekämpfung der Zirkulationsverlangsamung sinnvoll erscheint, ist zu erörtern, auf welche Weise diese erfolgen kann. Unter Hinweis auf eine neuere Zusammenstellung (27) kommen nach operativen Eingriffen grundsätzlich Frühaufstehen, Kompressionsverband, Hochlagerung und medikamentöse Zirkulationsförderung in Betracht. Allerdings sind Frühaufstehen und Kompressionsverband als bewährte und wirkungsvolle Maßnahmen zur Zirkulationsförderung nicht immer durchführbar bzw. indiziert.

Es sei hier nur an die von REHN (28) immer wieder vertretene Auffassung erinnert, daß das Frühaufstehen im Sinne einer Förderung der Schockbereitschaft wirken könne. Diese wesentliche Einschränkung der Indikationsstellung

für das postoperative Frühaufstehen wurde von NAEGELI, DICK u.Mitarb. immer wieder hervorgehoben. In letzter Zeit wiesen auch BARBEY u. BRECHT (29) auf die Begrenzung der Indikationsstellung für das postoperative Frühaufstehen hin.

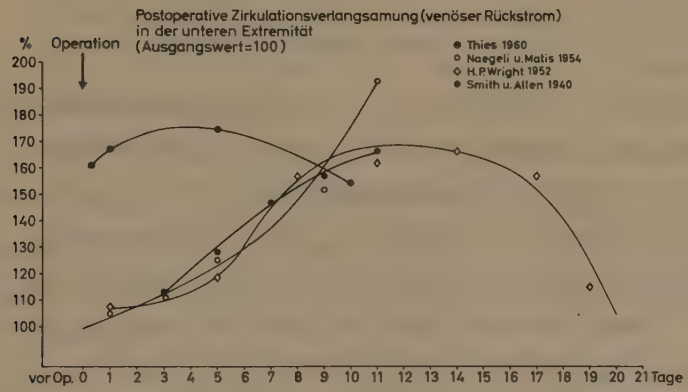


Abb. 2:

SMITH u.Mitarb. bedienten sich zur Darstellung der Zirkulationsverhältnisse der Natrium-Cyanid-Zeit, NAEGELI u. MATIS der Decholinzeit, H.A. THIES der Fluoreszeinzeit und H.P.WRIGHT des Nachweises der Radioaktivität über 2 Meßpunkten.
Die Zahlen von NAEGELI u.MATIS (25) basieren auf der Auswertung von insgesamt 18 Kranken, bei denen infolge des Operationsbefundes bzw. der Schwere des postoperativen Zustandes Frühaufstehen nicht möglich und praktisch völlige Unbeweglichkeit eingehalten worden war. Diese Fälle stellen also eine besonders negative Auslese dar. Bei Bettlägerigen ohne operativen Eingriff konnte auch eine Zirkulationsverlangsamung in der unteren Extremität beobachtet werden, die aber vergleichsweise nur gering war (MATIS, pers.Mitt.)

Kompressionsverbände können im Hinblick auf die nur sehr geringe "zirkulationsfördernde Breite" vor allem dann unwirksam*) sein, wenn das Prinzip der Kompression nicht mit dem der Bewegung kombiniert wird.

Hieraus ergibt sich für alle Kranke, die nicht aufstehen und herumgehen dürfen (Kollapsneigung) bzw. können (Frakturen der unteren Extremitäten) zumindest eine relative Kontraindikation gegen Kompressionsverbände.

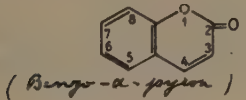
Praktisch alle Kranken können aber einer medikamentösen Zirkulationsförderung zugeführt werden, einer Maßnahme, die sich naturgemäß grundsätzlich immer empfiehlt. So hat JASCHKE und seine Schule (4, 30) das Frühaufstehen mit einer sorgfältigen Herz- und Kreislauftherapie kombiniert. Neben einer allgemeinen Herz- und Kreislaufmedikation bei entsprechendem Organbefund kommen aber auch Maßnahmen in Betracht, die die Zirkulation offenbar mehr oder weniger spezifisch in der unteren Extremität anregen. Hier sind in erster Linie Roßkastanienextrakte zu erwähnen; man hat in diesem Zusammenhang sogar von

---

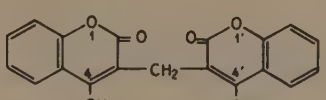
*) Mit dem Ausdruck "zirkulationsfördernde Breite" verdeutlicht DICK, daß es zur Zirkulationsanregung einer ganz bestimmten Kompression bedarf, deren Aufrechterhaltung über längere Zeit bei Bettruhe auch bei guter Technik problematisch erscheinen muß (11).

einem medikamentösen Kompressionsverband*) gesprochen. Nach einigen neueren Veröffentlichungen (31, 32) soll sich in diesem Zusammenhang auch ein Steinklee-Extrakt bewährt haben.

Melilotus enthält, wie übrigens auch Asperula odorata (Waldmeister), als Duftstoff Cumarin**) unter verschiedenen Verbindungen der Cumarin-Gruppe. Sie stehen in Beziehung zur Cumarinsäure (Cis-O-Oxy-Zimtsäure), die mit Traubenzucker ein Glykosid, das Melilotosid, bildet. Dieses wird beim Welken wieder in Traubenzucker und Cumarinsäure gespalten. Da diese als freie Säure nicht beständig ist, wandelt sie sich unter Wasserabspaltung in ihr Lacton, das Cumarin (Benzo-α-pyron) um (Formel a):



Cumarin



Dicumarol

*) Die diesbezüglichen Untersuchungen und Aussagen der Tübinger Chirurgischen Universitäts-Klinik beziehen sich auf ein Vitamin B-haltigen Roßkastanienextrakt (Venostasin). BELLER (4) hat darauf hingewiesen, daß es der Standardisierung dieser Extrakte bedürfe, da die einzelnen Präparate nicht ohne weiteres vergleichbar seien.

**) In der Getränkeindustrie verwendet man Cumarin zum Aromatisieren von Limonade.

Neben diesen sich von der Cis-Form der O-Oxy-Zimtsaure ableitenden Stoffen kommen in der Pflanze auch solche sich von ihrer Transform, der Cumarinsäure, ableitende Stoffe vor.

In der frischen Pflanze ist Cumarin glykosidisch gebunden und wird in geringem Ausmaß erst gegen Ende der Blütezeit in Freiheit gesetzt. Der Cumaringeruch tritt auch bei Schädigung oder Abtötung der Zellgewebe infolge Einwirkens von Enzymen auf.

Die durch verschimmeltes Heu von Melilotus beim Weidevieh herbeigeführte Erkrankung (sweet clover diseases,33) mit stark vermehrter Blutungstendenz, ist dagegen auf das anscheinend erst sekundär beim Verwelken bzw. Trocknen entstandene Cumarinderivat 3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxycumarin) zurückzuführen (Formel b). Die hämorrhagische Wirkung ist offenbar an bestimmte Oxydationsstufen gebunden (34).

Cumarin bewirkt im Tierversuch schwache zentrale Narkose, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und Abnahme der Atmung. In letalen Dosen (D.l.m. für Hunde 0,6 - 0,8 g/kg) tritt zentrale Lähmung und im Koma Tod infolge Atemstillstand ein. Beim Menschen verursachen erst Gaben von 3 - 4 g Cumarin ernste Vergiftungserscheinungen in Form von Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel usw. Bei Genuß cumarinhaltiger Pflanzen sind wegen des geringen Cumarin-

gehaltes und der geringen Toxizität des Cumarin Vergiftungen nicht zu befürchten (34, 35, 36).

Weitere Inhaltsstoffe des Melilotus sind im einzelnen noch näher zu definierende Flavone, Körper mit Vitamin-P-Charakter. Vitamin C konnte in der wasserfreien Pflanze zu 560, 6 mg/% nachgewiesen werden.

*

Mir wurde die Aufgabe gestellt, in Anlehnung an die bereits erwähnten früheren Arbeiten das Verhalten des venösen Rückstromes speziell bei Unfallverletzten zu verfolgen, und nach Möglichkeit auch eine Aussage über die Dauer der Zirkulationsverlangsamung zu machen.

In diesem Zusammenhang sollte einer Anregung von Herrn Professor Dick folgend, im Hinblick auf vorliegende Veröffentlichungen die Wirksamkeit speziell des Cumarins überprüft werden. Für diese Untersuchungen gelangte

1.) ein auf seinen Cumaringehalt standardisierter wässriger, injizierbarer Melilotusauszug,

2.) ein mit P-Faktoren angereicherter Melilotusauszug und

3.) ein mit P-Faktoren und Vitamin B_1 angereicherter Melilotusauszug

zur Anwendung.

II. Eigene Untersuchungen

1) Zirkulationsverhältnisse in der unteren Extremität bei Bettruhe Unfallverletzter

Vorbemerkungen: Einen Einblick in die Zirkulationsverhältnisse bietet die Messung der Blutumlaufzeit (s.hierzu 37) in der Weise, daß ein Teil des zirkulierenden Blutes an einer bestimmten Stelle mittels einer Indikatorsubstanz markiert und der Zeitpunkt des Eintreffens des markierten Blutes an einer anderen Stelle registriert wird. Es kann so die totale Blutumlaufzeit, oder als Durchflußzeit durch ein bestimmtes Teilgebiet eine partielle und dann natürlich näher zu bezeichnende Kreislaufzeit bestimmt werden. Unter Fuß-Zungenzeit wäre dann die Durchflußzeit einer Indikatorsubstanz von einer Vene des Fußrückens bis zum Kapillargebiet der Zunge zu verstehen.

Bei den biologischen Reaktionsmethoden, auf die wir uns hier beschränken wollen, werden als Indikatorsubstanzen solche Stoffe verwendet, die nach der Injektion in ihrem spezifischen Reaktionsfeld eine Reaktion auslösen, die entweder von der Versuchsperson empfunden (subjektive Nachweismöglichkeit), oder vom Untersucher (objektive Nachweismöglichkeit) festgestellt werden kann. Hierher gehören u.a. die

Decholinmethode (38): Decholin, eine Substanz aus der Gruppe der Bitterstoffe, ruft, wenn sie auf dem Blutweg in genügender Konzentration (!) an die Geschmacksknospen

der Zunge herankommt, einen charakteristischen Bittergeschmack hervor. Voraussetzung ist, daß möglichst rasch in eine Cubital- oder Fußrückvene injiziert wird.

Saccharin (39) bewirkt in analoger Weise eine deutliche Süssempfindung.

Äther (40): Injiziert man Äther ins zirkulierende Blut, so dunstet er beim ersten Durchfluß durch die Lungen infolge seiner großen Flüchtigkeit ab, was in diesem Falle sowohl die Versuchsperson als auch der Untersucher am charakteristischen Äthergeruch der Exspirationsluft feststellen kann.

Natrium-Cyanid (41), das in ganz geringen Mengen an die chemosensiblen Nervenendigungen des Sinus caroticus gelangt, löst augenblicklich eine Atemvertiefung aus.

Methodik: Bei insgesamt 20 Kranken beiderlei Geschlechts im Alter von 18 bis 78 Jahren wurde in mehrtägigen Abständen die Decholinzeit ermittelt: Je eine Ampulle Decholinäther wurde in die V. cubitalis und - nach 10 Minuten - in eine Vene des Fußrückens bzw. der Malleolargegend injiziert. Die Injektion wurde immer mit der gleichen Geschwindigkeit von 1 Sekunde und bei jedem Patienten an der gleichen Stelle durchgeführt. Um die Injektion immer unter gleichen Bedingungen durchzuführen, war von Anfang die fur jeden Patienten zweckmässigste Lagerung der Extremität individuell ermittelt und festgehalten worden. Um den Einfluß der Umgebungstemperatur

weitgehend auszuschalten, wurde zur Injektion lediglich die Injektionsstelle freigelegt. Für die Injektion wurde für jeden Patienten immer die gleiche Tageszeit eingehalten, wobei darauf geachtet wurde, daß in der der Injektion vorangehenden Stunde weder eine Mahlzeit eingenommen wurde noch Alkohol- oder Nikotingenuß erfolgte.

Ergebnisse: Die nach Injektion in die Cubitalvene bzw. in eine Vene des Fußrückens bzw. der Malleolargegend bei insgesamt 250 Einzelmessungen ermittelten Decholinzeiten sind in Abb. 3 zusammengestellt. Die gleichzeitig gemessenen Ätherzeiten sind für unsere Betrachtung ohne Interesse und hier nicht mit angeführt worden.

Verfolgt man die an den einzelnen Tagen bei jedem Patienten gewonnenen Meßpunkte, so bemerkt man zunächst nur, daß sich die vom Ellbogen und auch vom Fuß aus gemessenen Decholinzeiten in der Regel gleichsinnig verhalten, ohne daß in der Mehrzahl der Fälle ein Trend zur Verlängerung oder Verkürzung dieser Zeiten zu registrieren wäre. Verfolgt man aber die an den jeweiligen Tagen gemessenen Differenzen zwischen der Decholinzeit vom Fuß und vom Ellbogen aus, so zeigt sich, daß die "Amplitude" in der ersten Zeit nach dem Trauma größer ist als später und im übrigen auch nicht den auffälligen Schwankungen unterworfen ist, wie die absoluten

Meßwerte.

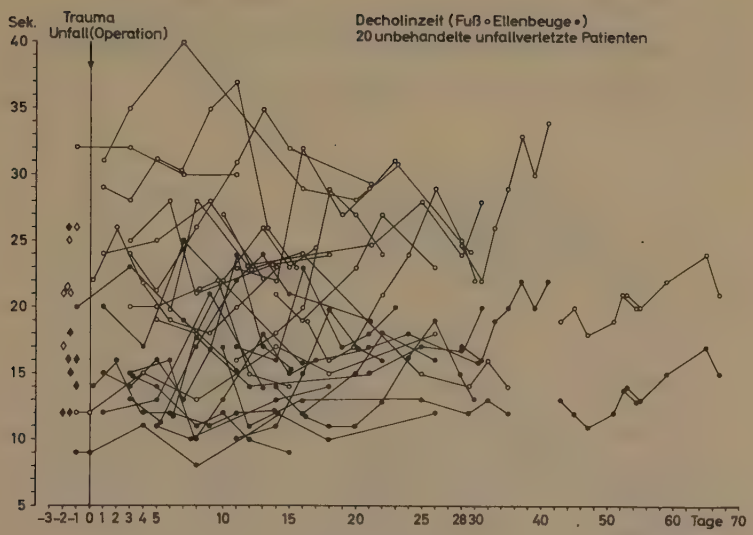


Abb. 3:

Decholinzeiten bei 20 Kranken vom Fuß ∘ und von der Ellenbeuge • aus gemessen. Da diese Kreislaufzeiten vor dem Trauma nicht gemessen werden konnten, wurden noch einige orientierende Messungen bei praktisch nicht bettlägrigen Kranken vor Operation ausgeführt ♦ .

Die gleichzeitig gemessenen Ätherzeiten sind, da in diesem Zusammenhang ohne Interesse, nicht mit eingezeichnet worden.

Da Differenzen aber nur in Abhängigkeit und im Zusammenhang mit den Absolutwerten zu bewerten sind, wurde, einer Anregung von MATIS folgend, der Quotient der vom Bein und vom Arm aus gemessenen Decholinzeit ermittelt. Mit der Feststellung dieses Quotienten werden die die Gesamtkreislaufsituation betreffenden Veränderungen weitgehend

ausgeschaltet und die für die untere Extremität spezifischen Zirkulationsverhältnisse bloßgelegt. In Abb. 4 sind anhand eines Falles die in der Regel anzutreffenden Verhältnisse dargestellt:

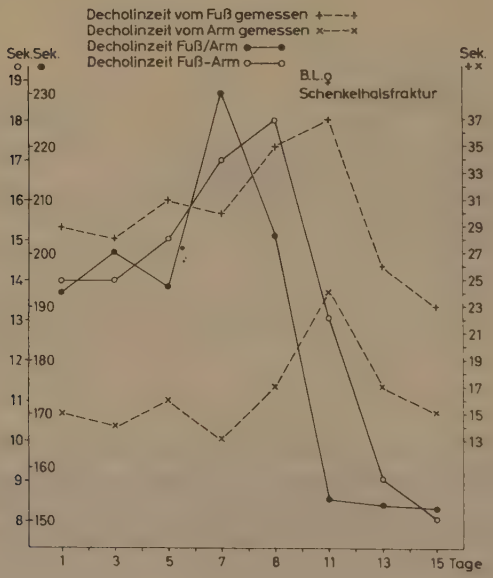


Abb. 4 zeigt das gleichsinnige Verhalten der Decholinzeiten der vom Fuß (+) und vom Arm (x) aus gemessenen Decholinzeiten. Die "Amplitude" ist auch noch als Differenz der Decholinzeit Fuß - Arm (o-o) eingezeichnet. Diese Differenzkurve verläuft weder parallel noch gleichsinnig mit dem Kurvenverlauf des Fuß/Arm-Quotienten.

Abb. 5 zeigt die Summenkurve aller 20 Fälle:

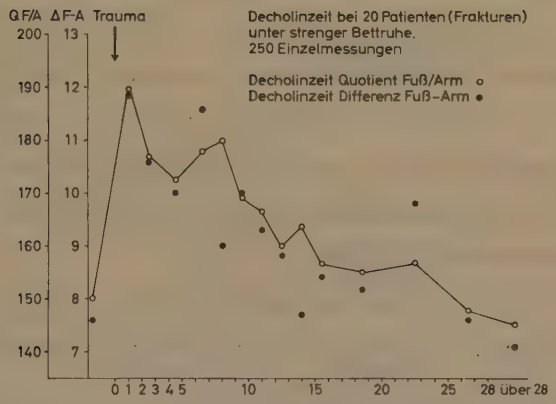


Abb. 5:

Die Durchschnittswerte der Decholinzeiten Fuß/Arm (o) sind miteinander verbunden. Der Kurvenverlauf deckt sich nicht mit der Differenz der korrespondierenden Decholinzeiten Fuß - Arm.

2.) Zur medikamentösen Zirkulationsförderung in der unteren Extremität durch Cumarin

a) Zirkulationsverhältnisse bei strenger Bettruhe unter gleichzeitiger Verabreichung des Melilotusauszuges: 9 Unfallverletzte erhielten nach Feststellung des Ausgangswertes der Decholinzeit - vom Fuß und Arm aus gemessen - 10 ccm des lediglich auf einen Cumaringehalt von 0,05 % standardisierten Melilotusauszuges, weitere 5 Patienten (Fall Nr. 41 - 45) 10 ccm desselben mit P-Faktoren und Vitamin B_1 angereicherten Melilotusauszuges intravenös injiziert. Die Decholinzeiten wurden in Abständen von einigen Tagen mehrfach bestimmt.

Ergebnis: Die ermittelten Quotienten sind in Analogie zu Abbildung 4 und 5 in Abbildung 6 graphisch dargestellt. F

b) Zirkulationsverhältnisse nach aktiver Bewegung: Nach intravenöser Injektion von je 8 ccm des mit P-Faktoren angereicherten Melilotusauszuges an 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen wurde unmittelbar an die letzte Injektion anschliessend die Decholinzeit vom Fuß aus gemessen, und dann genau 5 Minuten lang aktive Bewegungen (Flexion der Zehen und rotierende Bewegungen in den Sprunggelenken) durchgeführt. Nach weiteren 10 Minuten erneut Bestimmung der Decholinzeit vom Fuß aus.

Ergebnisse: Unter 7 Patienten wiesen 4 bei der zweiten Messung eine Verkürzung der Decholinzeit um mehr als 10 %,

Ergänzung zu Seite 18

F Sie lassen bei 14 Kranken sechsmal eine (fast) völlige Ausschaltung (Fall Nr. 32, 33, 34, 37, 38, 41) und viermal eine Abschwächung (Fall Nr. 39, 42, 43, 45) der zu erwartenden Zirkulationsverlangsamung vermuten.

mindestens aber um 3 Sekunden auf.

Von diesen 4 Kranken zeigte nach 5 bis 6-tägigem injektionsfreien Intervall bei analogem Vorgehen kein einziger mehr diese Verkürzung der Decholinzeit nach aktiver Bewegung.

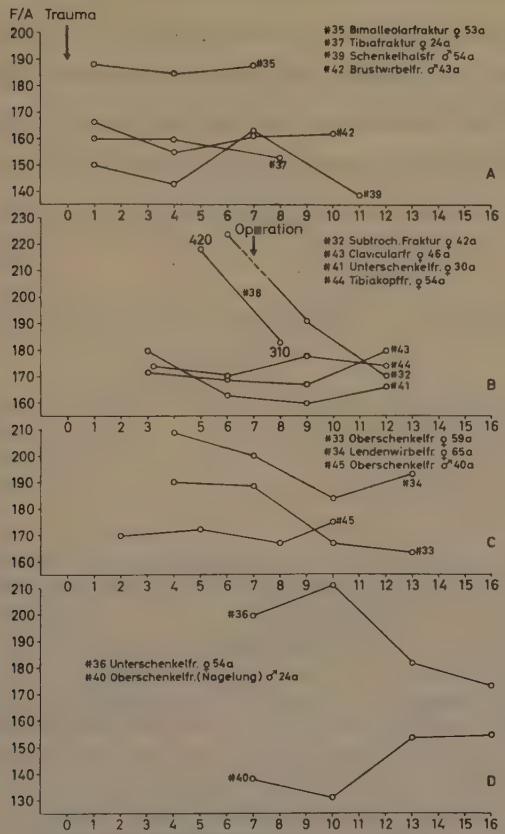


Abb. 6:

Verhalten des Quotienten der Decholinzeit unter täglicher Melilotusapplikation.

Venentonus: Bei 4 mässig varikösen Kranken wurde nach der von Scheele und Matis (11) beschriebenen Meßanordnung*) das Verhalten des Venentonus nach 3-tägiger Vorbehandlung mit je 3 mal 2 ccm des P-Faktoren- und Vitamin-B_1-haltigen Melilotusauszuges intravenös ermittelt.

Ergebnis: Der während der ersten 60 Sekunden gemessene Druckanstieg in der Manschette war vor und nach der Cumarinbehandlung praktisch gleich.

*) Dem liegenden Patienten wird an die Wade des leicht angehobenen Beines eine mit einem Blutdruckmanometer in Verbindung stehende Luftmanschette in stets gleicher Weise angelegt. Um gleiche Ausgangsverhältnisse zu schaffen, wird in jedem Falle der Druck in der Manschette auf 20 cm H_2O eingestellt. Anschliessend läßt man die Versuchsperson aufstehen, wobei das zu messende Bein völlig entspannt aufgesetzt wird, während das andere Bein als Standbein dient. Infolge der vermehrten Blutfülle im Stehen kommt es zur Volumenzunahme des Beines, die sich entsprechend der Meßanordnung als vermehrter Druck zeigt. Die Werte werden nach 30, 60, 90 und 120 Sekunden abgelesen. Zu diesem Zeitpunkt ist der Druckanstieg beendet. Die abgelesenen Druckwerte entsprechen somit dem Füllungszustand der Gefässe und nicht etwa dem Venendruck

3.) Gerinnungsanalytische Untersuchungen

a) Einfluß des mit P-Faktoren und Vitamin-B_1 angereicherten Melilotusauszuges auf die Blutgerinnung: Bei je 6 Kaninchen wurde das Verhalten der Rekalzifizierungszeit, Heparinzeit und Thromboplastinzeit (Methodik siehe bei 43) nach Verfütterung von 1,0 ccm bzw. 1,5 ccm des Auszuges mit der Schlundsonde täglich während 21 bis 25 Tagen überprüft. Die ermittelten Reaktionszeiten verhalten sich, wie aus Abb.7 hervorgeht, uncharakteristisch und innerhalb 25 % des Ausgangswertes.

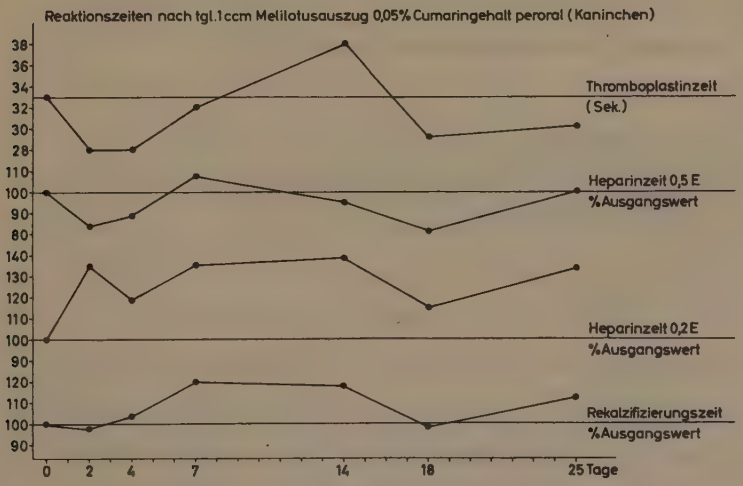


Abb.7 :
Verhalten von Thrombplastinzeit (Sek.),Heparinzeit und Rekalzifizierungszeit (% Ausgangswert) nach Verfütterung eines Melilotusauszuges.

b) Einfluß eines auf 0,066 % Cumaringehalt standardisierten Melilotusauszuges auf die Blutgerinnung: Bei 5 Kaninchen wurden einige thrombelastographische Meßgrößen (Methodik bei) nach 4-tägiger und 16- bis 21-tägiger intravenöser Verabreichung von 1 ccm registriert. Der Vergleich mit den Ausgangswerten ergab für r, k und m_e keine sicher verwertbaren Differenzen (Tab. 2).

	r	k	m_e
vor Behandlung	9,6	5,1	61,7
nach 4 Tagen	11, 6	7,8	61,2
nach weiteren 16-21 Tagen	11, 2	4,6	58,6

Tab. 2:

Thrombelastographische Meßgrößen nach 4- bzw. 21- bis 25-tägiger Applikation von täglich 1 ccm auf 0,066 % standardisierten Melilotusauszuges intravenös (5 Kaninchen, Durchschnittswerte).

III. Besprechung der Ergebnisse

Nach unseren Untersuchungen kommt es bei strenger Bettruhe im Anschluß an ein Trauma zur Verlangsamung der Blutströmung in der unteren Extremität. Dieser Befund steht in grundsätzlicher Übereinstimmung mit zahlreichen früheren Beobachtungen (15, 23-25).

Die gemessenen partiellen Kreislaufzeiten sind zwar von verschiedenen Faktoren abhängig und damit nicht ausschließlich und nicht direkt Ausdruck der Zirkulationsgeschwindigkeit innerhalb dieses Kreislaufabschnittes. Wiederholte Messungen bei ein und derselben Person gestatten aber unter Beachtung bestimmter Kautelen Aussagen über relative Veränderungen der Strömungsverhältnisse. Bedenken, die gegen die Verwendung biologischer/subjektiver Methoden immer geltend gemacht werden könnten, wiegen unter den gewählten Versuchsbedingungen geringer als Fehler, die sich aus dem Verhalten des Kranken während der Messung ergeben, insbesondere unwillkürliche aber auch willkürliche, selbst kleinste Muskelbewegungen im Bereich der unteren Extremität. Diese können auch mit verfeinerter Meßanordnung nicht völlig eliminiert werden (45).

Verschiedene Indikatoren können für gleiche Abschnitte des Gefäßsystems verschiedene Resultate ergeben; damit wird eine mögliche Abhängigkeit der Kreislaufzeit von der zu ihrer Messung verwandten Indikatorsubstanz offensichtlich. Weiterhin bestehen Zusammenhänge zwischen Kreislaufzeit und dem Verdünnungsgrad der Indikatorsubstanz (Art der Blutströmung, Injektionsgeschwindigkeit, Konzentration des Indikators und Menge der Indikatorsubstanz). Immerhin bestätigt die bereits sehr alte Beobachtung von Koch (22),der bei (dekompensierten) Herzkranken auf Grund der Bettruhe im Gegensatz zu einer sonst auftretenden Verlängerung eine Verkürzung der Decholinzeit registrierte, die grundsätzliche Brauchbarkeit dieser Art der Kreislaufzeitbestimmung für unsere Problemstellung.

Die Absolutwerte der Decholinzeit verhalten sich überraschend uncharakteristisch, wohl infolge des Eingehens verschiedener, im Einzelfall nicht immer zu definierender Faktoren in die Kreislaufsituation. Setzt man die vom Fuß und Arm aus gemessenen Decholinzeiten miteinander in Beziehung, so tritt deutlich eine gewisse Gesetzmässigkeit zu Tage. Die zwanglo-

seste Erklärung für eine deutliche Zunahme des Quotienten $\frac{\text{Decholinzeit-Fuß}}{\text{Decholinzeit-Arm}}$ ist eine vorwiegend die untere Extremität betreffende hämodynamische Benachteiligung.

Wir haben im Verlauf unserer Erhebungen an Nicht-Operierten und nicht dauernd Bettlägerigen kreislaufgesunden Personen immer Quotienten um 160 und darunter ermittelt. Diese Werte wurden von den hier erfaßten 20 Kranken in der Regel bereits im Verlauf der 3. Woche, spätestens aber im Verlauf der 4. Woche erreicht. Nicht alle Patienten kamen unmittelbar nach dem Unfall zur Aufnahme, so daß die in Abb. 3 und 5 registrierten Kreislaufzeiten bzw. korrespondierenden Quotienten durch nicht immer übersehbare Faktoren, aber kaum im Sinne einer Zirkulationsverlangsamung, mitbeeinflußt sein könnten.

In jedem Fall dürfen wir aber für einen mit dem Trauma beginnenden Zeitraum von etwa 21 Tagen und hier wiederum für die ersten 12 Tage eine besonders ausgeprägte hämodynamische Benachteiligung der unteren Extremität annehmen. Diese Beobachtungen stimmen, nachdem die Bedeutung der Zirkulationsverhältnisse für die Thromboemboliegenese unbestritten ist, mit der klinischen Er-

fahrungstatsache der Emboliehäufung in den ersten 8 bis 10 postoperativen Tagen überein. Wie kann man sich diese speziell die untere Extremität betreffende Zirkulationsverlangsamung erklären?

Der Querschnitt der Venen ist in vielen Gefäßgebieten größer als in den zugehörigen Arterien; Strömungsgeschwindigkeit und Druckabfall müssen daher entsprechend kleiner sein. Wegen der guten Dehnbarkeit der Venen - sie ist um ein Vielfaches größer als die der Arterien - kann es durch geringfügige Drucksteigerungen leicht zu einer Aufstauung von Blut kommen. Die damit verbundene Dehnung des Gefäßes führt zu einer Querschnittsvergrößerung und damit zu einer weiteren Verlangsamung der Blutströmung. Dieser Circulus vitiosus kommt bei bettlägerigen Patienten innerhalb kurzer Zeit in Gang, da bei ihnen die Hilfsmechanismen, die normalerweise den venösen Rückfluß zum Herzen fördern, weitgehend ausfallen. Geringes Druckgefälle bedeutet aber vermehrte Anfälligkeit gegenüber jeder Form von Widerstand(29, 46). Es ist zudem nicht gleichgültig, ob die tiefen Abflußbahnen in einem gut oder schlecht tonisierten Muskel liegen. Auch wenn für die Beförderung des venösen Stromes keine vollständigen Muskelkontraktionen erforderlich sind, genügen schon die normalen Tonusänderungen der Muskulatur, die bei bettlägerigen Patienten schwächer sind. Auch der normale Ruhetonus der Muskula-

tur kann sich verringern und damit eine Volumenszunahme der Venen erleichtern (47)

Es ist hier allerdings zu betonen, daß die gemessene Zirkulationsverlangsamung hinsichtlich ihrer Ursachen inhomogen sein kann, d.h. für die Zirkulationsverlangsamung in den ersten postoperativen Tagen können andere Faktoren von Bedeutung sein, als in einem späteren Abschnitt. Ebenso ist in den ersten Tagen nach dem Trauma die besonders stark ausgeprägte Zirkulationsverlangsamung für die Thromboemboliegenese anders zu bewerten als später, da dies in den ersten Tagen offenbar durch die stress-bedingte Steigerung der fibrinolytischen Tendenz kompensiert wird.

Die Wirkungsweise der allgemein durchgeführten zirkulationsfördernden Maßnahmen, wie Hochlagerung, Herumgehen, Kompressionsverbände, ergibt sich aus dem Gesagten. Es wird aber zu wenig beachtet, daß offenbar bereits eine Verformung, eine Annäherung des Venenquerschnitts an die Kreisform, bereits entscheidend zur Besserung der Durchströmung beitragen kann. Diese Annäherung an die Kreisform und damit Zirkulationsbeschleunigung kann bereits mit viel geringeren Drucken erreicht werden, als sie etwa für das Wegdrücken von Ödemen erforderlich wären (9, 27, 46)

Zur Erklärung der im Laufe unserer Untersuchungen zumindest für bestimmte Fälle wahrscheinschlich gemachten Zirkulationsförderung durch einen Melilotusauszug waren auch diese Verhältnisse in Betracht zu ziehen.

Völkner (31) führte den zirkulationsfördernden Effekt in erster Linie auf eine Beeinflussung der Kreislaufperipherie mit sekundärer Anpassung der Herzarbeit zurück. Kovach und Mitarbeiter (48) fanden eine Vasodilatation und damit verbunden eine vermerhte Durchströmung der Kreislaufperipherie und der Koronarien. Pabst und Klemm (49) erwähnen eine Steigerung der Resorptions- und Strömungsgeschwindigkeit. Johne (50) schließlich spricht von einer Herabsetzung der Gefäßpermeabilität und günstigen Beeinflussung des Kapirllartonus.

Von der pharmakodynamischen Wirkung der wesentlichen Melilotus-Inhaltsstoffe (Flavonoid- und Cumarinkomponente) ausgehend bieten sich folgende Anhaltspunkte.

Nach der Übersichtsarbeit von Böhm (51) scheint sich die Wirkung der Flavonoide auf das Herz und den Kreislauf von Säugetieren nach zahlreichen Befunden auf mehrere Einwirkungen zu erstrecken. Ein Effekt zeigt sich am Herzmuskel, der vor allem in leicht insuffizientem

Zustand in seiner Arbeit günstig beeinflußt wird. Eine weitere Trennwirkung scheint das Vaguszentrum zu betreffen, von dem aus hemmende Impulse für die Reizbildung und Reizleistung ausgelöst werden. Die Befunde über die Wirkungen von Flavonoiden auf das Kreislaufsystem zeigen, daß diese Substanzen wahrscheinlich durch Gefäßerweiterungen im allgemeinen den Blutdruck senken. Gewisse Flavonoide bzw. Flavonoid-Derivate besitzen elektiv koronarerweiternde Eigenschaften bei Fehlen der Einwirkung auf Blutung und Herzfrequenz.

Kovach und Mitarbeiter fanden in ihren bereits erwähnten Untersuchungen - erstmals - eine vor allem im Femoralisgebiet ausgedehnte Vasodilatation durch Cumarin.

Nach unseren bisherigen Beobachtungen scheint der Cumaringehalt zumindest ebenso wesentlich zu sein wie der jeweilige Gehalt an P-Faktoren, zeigen doch die Fälle 41 bis 45 unter 2 a kein besonders abweichendes Verhalten.

Nach den unter 2 b und c angeführten Ergebnissen wäre das Wesen dieser Zirkulationsförderung weniger in einer Venentonisierung zu erblicken, wie sie etwa durch Roßkastanienextrakte angenommen wird. Nach Kovach wird al-

lerdings die zirkulationsfördernde vasodilatorisch Wirkung des Cumarins durch die P-Faktoren verstärkt. Zu dieser Frage einer gegenseitigen Potenzierung der beiden Fraktionen des Melilotusauszuges kann auf Grund eigener Untersuchungen nicht Stellung genommen werden.

Die Gerinnungsanalyse bietet keinen Anhaltspunkt dafür, daß ein Melilotusauszug oder eine entsprechend eingestellte reine Cumarinlösung, die unter 3 a gemessenen Reaktionszeiten bzw. unter 3 b Tab. 2 ermittelten thrombelastographischen Größen sicher beeinflussen. Dieser Aussage kommt umso größere Bedeutung zu, als relativ hohe Dosen auch über längere Zeit verabreicht worden waren. Widersprüche zu einigen bereits vorliegenden Untersuchungen (52, 53) können wir nicht erklären.

Nach unseren Beobachtungen, aber auch den bereits erwähnten Befunden von Kovach, scheint das Cumarin wohl bestimmte Kreislaufeffekte (siehe hierzu 54), aber nicht gerinnungshemmende, d.h. Anti-Vitamin-K-Eigenschaften mit bestimmten Oxydationsstufen zu teilen. Von letzteren ist vor allem das Dicumarol (55) bekannt geworden. Es ist deshalb unrichtig, wenn von den Antikoagulantien dieses Typs immer wieder als von "Cumarinen" gesprochen wird. Matis hat deshalb die Bezeichnung Dicu-

marolanaloge verwandt, weil damit die chemische Konstitution nicht präjudiziert, sondern klinische gerinnungsphysiologische Merkmale zum Ausdruck gebracht werden (56).

Die Bedeutung einer medikamentösen Zirkulationsförderung Bettlägeriger wird durch die Feststellung unterstrichen, daß aktive Bewegungen im Bett allein offenbar nicht ausreichen, um einer Thrombenentstehung vorzubeugen (57). Die parenterale Applikation von Melilotusinhaltsstoffen scheint in diesem Zusammenhang günstige Aspekte zu eröffnen.

Zusammenfassung

I. Es wurden die Zirkulationsverhältnisse in der unteren Extremität bei Bettruhe im Anschluß an ein Trauma, im wesentlichen Frakturen, mit Hilfe der Bestimmung der Decholinzeit untersucht.

Aus dem Verhalten des Quotienten der von der Ellenbeuge und vom Fußrücken aus ermittelten Decholinzeit wird auf eine Verlangsamung der Zirkulation innerhalb der ersten 3 Wochen nach dem Trauma geschlossen; diese ist in den ersten 12 Tagen besonders ausgeprägt (II, 1).

II. In Anbetracht vorliegender Veröffentlichungen wurde überprüft, inwieweit dem Melilotus-Cumarin unter besonderer Berücksichtigung strenger Bettruhe nach Frakturen eine zirkulationsfördernde Wirkung zukommt.

Die Untersuchungen mit einem auf seinen Cumaringehalt standardisierten, wässrigen Melilotusauszug, der fallweise zusätzlich mit Vitamin-P-Faktoren angereichert bzw. mit Vitamin B_1 versetzt war, ergaben Anhaltspunkte für eine zirkulationsfördernde Wirkung aller Präparationen (II, 2 a, b). Es ist daraus zu schliessen, daß die Cumarinkomponente für den zirkulationsfördernden Effekt von besonderer Bedeutung ist. Die Annahme, daß es sich hierbei um eine selektive Venentonisierung handele, erscheint al-

lerdings unwahrscheinlich (II, 2 c).

Gerinnungsanalytische Untersuchungen ergaben keine wesentlich von der Norm abweichenden Werte der bestimmten Kontrollzeiten (II, 3 a) bzw. thrombelastographischen Meßgrößen (II, 3 b) nach oraler und parenteraler Verabreichung des Melilotusauszuges. Die Bezeichnung der Antikoagulantia vom Typ des Dicumarols als "Cumarine" ist daher irreführend.

Literatur

(1) Virchow, R.: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin, Frankfurt, 1856

(2) Halse, Th.: Heparin-Heparinoide, Dicumarol, S. Hirzel, Stuttgart, 1950

(3) Dick, W.: Medizinische, 1958:

(4) v. Jaschke, Th.: Zit. bei (30)

(5) Umfrage z. Thema Frühaufstehen, Med.Klin. 8:1499 (1912)

(6) Naegeli, Th., Matis, P., Gross, R., Runge, H. u. Sachs, W.: Die Thromboembolischen Erkrankungen, F.K. Schattauer, 1960

(8) Lasch, H.G., Mechelke, K. u. Sessner, H.H.: in (6) S. 147, Sowie Lasch, H.G. Habilitationsschrift, Heidelberg, 1959

(9) Matis, P.: Therapiewoche 11:179 (1961)

(10) Naegeli, Th. u. Matis, P.: in (6) S. 263

(11) Dick, W.: Paracelsusbeihefte

(12) Naegeli, Th., Matis, P. u. Mayer, W.: in (6) S. 951

(13) Dick, W., Matis, P. u. Mayer, W.: Chirurg 32 (1961)

(14) Scheele, J. u. Matis, P.: Medizinische 1952:693

(15) Frimann-Dahl, J.: Sitzg.d.Norwegischen Med,Ges. 23.11.1932 sowie Zbl.Chir. (1933) und Acta Chir. Scand., Suppl. 36

(16) Frank, O. u. Alwens, W.: Münch.Med.Wschr. 1910:950

(17) Nissen, R. u. Mustmann, O.: Dtsch.Z.Chir. 203/204:42(1929)

(18) Naegeli, Th. u. Janker, R.: Dtsch.Z.Chir. 235:123 (1932)

(19) Janker, R. u. Naegeli, Th.: Dtsch.Z.Chir. 235:570 (1932)

(20) Groedel, F., Schneider, E. u. Wachter, R.: Fschr.a.d. Geb.Rö.Strahlen 37:230 (1928)

(21) Havlicek, H.: Verh.Dtsch.Ges.Kreislauff. 1934:195

(22) Koch, E.: Dtsch.Arch.klin.Med. 140:39 (1922)

(23) Smith, L.A. u. Allen, E.V.: Arch.Surg. 41:1377 (1947)

(24) Wright, H.P.; Osborn, S.B. u. Edmonds, D.G.: Lancet 260:22 (1951)

(25) Naegeli, Th. u. Matis P.: in Die Thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung, F.K.Schattauer, 1955 S.: 39

(26) Thies, H.A. u. Oppelt, W.: Chirurg 32:135 (1961)

(27) Matis, P. u. Mayer, W.: in (6) S. 470

(28) Rehn, E.: Dtsch.med.Wschr. 72:18, 595 (1947)

(29) Barbey, K. u. Brecht, K.: in (6) S. 48

(30) Roemer, H.: in Thrombose und Embolie, B.Schwabe, Basel, 1955, S.:

(31) v. Braunmühl, S. u. Langreder, W.: Med.Klin. 1960:1531

(32) Völkner, E.: Med.Klin. 1961:885

(33) Schofield, F.W.: Canad vet.Rec. 3:74 (1922)

(34) Møller, K.O.: Pharmakologie, B. Schwabe, Basel, 1958 S. 589

(35) Berger, F.: Handbuch der Drogenkunde, Bd. 4 S. 343, Wien 1954; Körber, L.: Das neuzeitliche Kräuterbuch Bd. 2 S. 253, Stgt., 1947; Bodendorf, K.: Kurzes Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, Berlin 1954, S. 389

(36) Gessner, O.: Die Gift- und Arzneimittelpflanzen von Mitteleuropa. C. Winter, Universitäts-Verlag, Heidelberg, 1953

(37) Güntert, W. u. Zimmer, E.A.: Grundlagen für die Messung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes mittels einer röntgenkymographischen Messmethode

(38) Winternitz, Deutsch u. Brüll: Med. Klin. 1931:982 und 1932:565

(39) Fischberg, Hitzig, W. u. King: Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 30:651 (1933)

(40) Hitzig, W.: Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 31:935 (1943)

(41) Robb, G.P. u. Weiss, S.: Amer.Heart J.: 8:650 (1933) Loevenhart, A.S., Lorenz, W.F., Martin, H.G. u. Malone, J.Y.: Arch.int.Med. 21:109 (1918)

(42) Beller, F.K.: Vortr.Intern.Tgg.Dtsch.Arbeitsgem.f. Phlebologie, Freiburg, 1959

(43) Beller, F.K. in (6) S. 404

(44) Jürgens, J. u. Beller, F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. G.Thieme, Stgt., 1958

(45) Matis, P.: Disk.Bem. 4.Intern.Tgg.Dtsch.Arbeitsgem. Phlebologie, Freiburg, 1959

(46) Brecher, G.A.: Venous return Grune & Stratton, New York 1956

(47) Schulze-Bergmann, G.: N.Zschr.ärztl.Fortb. 3:430 (1960)

(48) Kovách, A.G.B., Földi, M., Erdélyi, A., Kellner, M. u. Fedina, L.: Ärztl.Forsch. 14:I/469 (1960)

(49) Pabst, H.W. u. Klemm, H.: Med. Mschr. 14: (1960)

(50) Johne, H.O.: Ärztl. Forsch. 14:I/473 (1960)

(51) Böhm, K.: Arzneimittelf. 9:539, 647, 778 (1959) 10:54, 139, 188, 468, 547 (1960)

(52) Lenfeld, G., Klabusay, L. u. Kroutil, M.: Lék.Listy 9:459 (1954)

(53) Boser, H. u. Frief, F.: Med.Klin. 1960:1557

(54) Matis, P.: in Klinik u. Therapie der Nebenwirkungen. G. Thieme, Stgt., 1960, S.: 927, 928

(55) Stahmann, M.A., Huebner, Ch.F. u. Link, K.P.: J.biol. Chem. 138:513 (1941)

(56) Matis, P.: in (6) S.: 337

(57) Gibbs, N.M.: Brit.J.Surg. 45:209 (1957)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Hofrat Professor Dr. W. Dick für die entgegenkommende Überlassung des Themas sowie den Herrn Dr. W. Mayer und Doz. Dr. P. Matis für die wertvollen Hinweise bei der Durchführung der Arbeit zu danken.

Lebenslauf

Ich, Kosum Sukthaworn, wurde am 18. August 1930 als Sohn des Kaufmanns Süng und seiner Ehefrau Kich geb. Treiwiwat in Bangkok geboren. Nach vierjähriger Ausbildung in einer Volksschule besuchte ich vom Jahre 1940 ab die Suan Kularb Oberschule in Bangkok. Im Jahre 1946 bestand ich an der Universitätsvorschule der Chulalongkorn-Universität die Schlußprüfung (Abitur). In unmittelbarem Anschluß daran begann ich an der University of Medical Science das Studium der Medizin. Nach erfolgreich abgelegter Schlußprüfung im Jahre 1954 wurde mir von dieser Universität der Grad eines Doctor of Medicine (M.D.) zuerkannt. Nach meinem Doktor-Examen übernahm ich meine erste Stelle als Assistenzarzt im Polizei-Krankenhaus in Bangkok. Nachdem ich ein Stipendium vom deutschen akademischen Austauschdienst erhalten hatte, bin ich seit September 1958 an der Chirurgischen Universitäts-Klinik Tübingen, seit Frühjhar 1959 im Rahmen meiner Fachausbildung für Neurochirurgie, tätig. Da ich besonders an Fragen des Thromboemboli problems interessiert bin, habe ich um Überlassung eines Themas aus diesem Gebiet gebeten und mit den Arbeiten Ende 1959 begonnen.